



Granulomatosis with polyangiitis. Etiology, diagnosis and treatment

Donata Vaičiulytė¹, Miglė Jurgelėnaitė¹, Miglė Vitartaitė¹

¹ Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine

Kaunas, Lietuva

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a rare systemic autoimmune disease that affects small and medium sized blood vessels. The prevalence of GPA is 148,1 cases per 1 000 000 inhabitants, it is more common among people of Northern European descent. The exact etiology of this pathology is unknown, but it is thought that genetic predisposition has the biggest influence in the development of GPA. Other GPA risk factors include infectious, environmental, chemical, toxic, pharmacological irritants and immune system disorders. The pathogenesis of GPA is a complex process that involves the formation of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Approximately 80% of GPA patients develop ANCA against proteinase-3 (PR3) and 10% of patients develop ANCA against myeloperoxidase (MPO). The pathology is classified according to GPA classification criteria developed by the American College of Rheumatology in 1990. GPA can cause a wide variety of symptoms. The most commonly occurring symptoms are related to upper and lower respiratory tract as well as kidney damage. Patients may develop rapidly progressive renal failure, granulomatous inflammation, pulmonary nodules and alveolar hemorrhage. 50% of patients develop systemic symptoms - fever, weight loss, fatigue. Diagnosing GPA is important to differentiate it from other systemic vasculitides. Various tests are performed: blood tests, immunological tests, urine tests and radiological tests. Biopsies can be also performed. Prompt and high-quality diagnosis of GPA is an important factor in the prognosis of the disease, as the morbidity and mortality rates are greatly reduced once the treatment is started and the illness transitions to remission. The treatment of GPA consists of an induction phase and maintenance therapy. The most commonly prescribed medications are combinations of glucocorticoids and immunosuppressants. When complications occur, additional treatment may include immunoglobulins, Co-Trimoxazole or plasma transfusion. The majority of treated patients (approximately 90%) achieve remission. The prognosis of the disease is influenced by various factors, especially depending on which organs or organ systems are damaged. Over the last two decades survival among GPA patients has been increasing. However, mortality still remains higher when compared with a healthy population.

Keywords: Granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, ANCA associated vasculitis, diagnosis, treatment.

Granulomatozė su poliangitu. Etiologija, diagnostika ir gydymas

Donata Vaičiulytė¹, Miglė Jurgelėnaitė¹, Miglė Vitartaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,

Kaunas, Lietuva

Santrauka

Granulomatozė su poliangitu (GPA) yra reta sisteminė autoimuninė liga, pažeidžianti smulkiąsias ir vidutinio dydžio kraujagysles. GPA paplitimas yra 148,1 atvejų 1000 000 gyv., dažniau pasireiškia iš Šiaurės Europos kilusiems žmonėms. Šios patologijos etiologija nėra tiksliai žinoma, tačiau manoma, jog genetinė predispozicija turi didžiausią įtaką GPA išsivystymui. Kiti riziką sirgti GPA didinantys veiksniai – infekciniai, aplinkos, cheminiai, toksiniai, farmakologiniai dirgikliai bei imuninės sistemos sutrikimai. GPA patogenezė yra sudėtingas procesas, susijęs su antikūnų prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA) susidarymu. Apie 80% GPA sergančių pacientų ANCA susidaro prieš proteinazę-3 (PR3), 10% pacientų ANCA susidaro prieš mieloperoksidazę (MPO). Liga yra klasifikuojama pagal 1990m. Amerikos Reumatologijos Koledžo sudarytus GPA klasifikacijos kriterijus. Dėl GPA pacientams gali atsirasti labai įvairių simptomų. Dažniausiai pasireiškianti klinika yra susijusi su viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų bei inkstų pažeidimu. Pacientams gali atsirasti greitai progresuojantis inkstų funkcijos nepakankamumas, granulomatozinis plaučių uždegimas, parenchiminiai mazgeliai ir alveolinės hemoragijos plaučiuose. 50% pacientų pasireiškia sisteminiai simptomai – karščiavimas, svorio kritimas, nuovargis. Didžiajai daliai sergančiųjų (nuo 70 iki 100%) būna pažeidžiamos ausys, nosis arba gerklė. Nors ir rečiau, gali atsirasti odos, širdies, akių, virškinimo sistemos, centrinės bei periferinės nervų sistemos pažeidimų. Diagnozuojant GPA svarbu šią ligą diferencijuoti nuo kitų sisteminių vaskulitų. Atliekama įvairių tyrimų: bendras kraujo ir biocheminis kraujo tyrimas, imunologiniai tyrimai, šlapimo tyrimai, radiologiniai tyrimai bei gali būti atliekamos biopsijos. Greitas ir kokybiškas ligos diagnozavimas yra svarbus ligos prognozės veiksnys, kadangi pradėjus gydymą ir ligai perėjus į remisiją yra ženkliai sumažinamas ligos sergamumas ir mirtingumas. GPA gydymas susideda iš indukcijos fazės bei palaikomosios terapijos. Dažniausiai skiriami vaistai – gliukokortikoidų ir imunosupresantų deriniai. Pasireiškus komplikacijoms, papildomam gydymui gali būti skiriami imunoglobulinai, kotrimoksazolis ar atliekama kraujo plazmos transfuzija. Didžioji dalis gydomų pacientų (apie 90%) pasiekia remisiją. Ligos prognozei turi įtakos įvairūs veiksniai, ypač svarbu tai, kokie organai ar organų sistemos yra pažeistos. Per paskutinius du dešimtmečius GPA sergančių žmonių išgyvenamumas didėja, tačiau mirtingumas vis tiek išlikęs didesnis lyginant su sveika populiacija.

Raktiniai žodžiai: Granulomatozė su poliangitu, Wegenerio granulomatozė, su ANCA susijęs vaskulitas, diagnostika, gydymas.

Įvadas

Granulomatozė su poliangitu (Vegenerio granulomatozė) yra sisteminis nekrotizuojantis vaskulitas, kuris daugiausiai pažeidžia smulkiąsias ir vidutinio dydžio kraujagysles. Ši liga dažniausiai yra susijusi su antineutrofiliniais citoplazminiais antikūnais (ANCA), iš kurių didžioji dalis būna nukreipta prieš proteinazę 3 (PR3) [1]. Sergantiesiems granulomatoze su poliangitu (GPA) dažniausiai pažeidžiami viršutiniai ir apatiniai kvėpavimo takai bei inkstai. Nors tiksli etiologija vis dar išlieka nežinoma, tačiau galvojama, kad tai yra autoimuninės kilmės liga, kuriai atsirasti įtakos turi aplinkos faktoriai bei genetinis polinkis. Sirgti gali ir vyrai, ir moterys, nors kelių studijų metu pastebėta, kad šiek tiek dažniau serga vyrai. Susirgti GPA gali ir vaikai, ir suaugę, tačiau dažniau liga diagnozuojama vyresnio amžiaus žmonėms. GPA yra reta liga, tačiau sergantiesiems gali atsirasti įvairių ilgalaikių bei negrįžtamų komplikacijų, bloginančių gyvenimo kokybę, todėl labai svarbu kuo anksčiau diagnozuoti ir pradėti gydymą [3,15]. Šiame straipsnyje yra apžvelgiamos galimos GPA priežastys, ligos patofiziologijos mechanizmai, GPA simptomai ir klinikiniai požymiai bei diagnostikos ir gydymo principai.

Etiologija

Tiksli GPA etiologija yra nežinoma, tačiau manoma, jog susirgti GPA žmonėms, kurie turi genetinę predispoziciją sirgti autoimuninėmis ligomis, įtakos gali turėti infekciniai, aplinkos, cheminiai, toksiniai, farmakologiniai dirgikliai bei imuninės sistemos sutrikimai:

1) *Infekciniai* – bakterinės, mikobakterinės, grybelinės ar virusinės kilmės ausų, nosies ir kvėpavimo takų infekcijos. Nosies gleivinėje esantis *Staphylococcus aureus* yra dažna GPA paūmėjimo priežastis [18].

2) *Aplinkos, cheminiai, toksiniai* – oro užterštumas, rūkymas, įkvėpjamieji toksinai, įkvėpjamieji chemikalai, ekspozicija metalams, ypač gyvsidabriui ir švinui, dulkės, ypač turinčios silicio. Tačiau tokie faktoriai pastebimi tik 10 proc. pacientų [1,19].

3) *Farmakologiniai* – tokie pat visiems su antikūnų prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA) susijusiems vaskulitams. Dažniausiai nutraukus ligą sukėlusį vaistą, ji išnyksta, tačiau žmonėms, kurie yra genetiškai linkę sirgti šia liga, vaisto nutraukimas gali būti lemiamas veiksnys GPA ligos pradžiai. Tokie vaistai gali būti antibiotikai, vaistai slopinantys skydliaukės hormonų gamybą, tumoro nekrozės faktorių (TNF) inhibitoriai, psicholeptikai ir kiti vaistai, kaip pavyzdžiui alopurinolis, kokainas ar sulfasalazinas [20].

4) *Genetinė predispozicija* – rizika susirgti GPA didėja 1,56 karto, jeigu pirmos eilės giminaitis serga GPA. Proteinazės-3 yra padidėjęs jautrumas sergantis su ANCA susijusiems vaskulitams ir esant tam tikriems genetiniams variantams. MHC 2 klasės HLA-DP1*0401 stipriai susijęs su GPA, MHC 2 klasės HLA-DRB1*15 genotipas afroamerikiečiams 36 k. padidina riziką sirgti GPA, o MHC 2 klasės HLADRB*1501 alelis baltaodžiams 73 k. padidina riziką susirgti GPA. Taip pat riziką gali padidinti ir vieno nukleotido polimorfizmas tam tikruose genuose (SERPINA 1 ir PRTN3) arba tam tikrų genų polimorfizmas (CTLA-4) [19,21,22].

5) *Imuninė sistema* – per stiprus T ir B limfocitų aktyvavimas pažeidžia endotelio ląsteles. Padidėjęs B limfocitų skaičius stebimas esant aktyviai ir generalizuotai GPA. Nelygus, išbalansuotas T ląstelių subtipų skaičius lemia tolerancijos praradimą, ko pasekoje atsiranda autoimuninis pažeidimas ir oksidacinis suardymas [23].

Epidemiologija

Granulomatozė su poliangitu yra laikoma reta liga. Vidutinis metinis sergamumo rodiklis stabiliai didėjo nuo 1980 metų. 1980 metais sergamumo dažnis buvo 4,65 atvejų milijonui gyventojų, 1990 metais padidėjo iki 8,33, o 2000 metais buvo 9,11 naujų atvejų milijonui gyventojų [3]. Nuo 2000 metų sergamumas granulomatoze su poliangitu išlieka stabilus [16]. Ligos paplitimas yra 148,1 atvejų milijonui gyventojų. Pastebėtas tam tikras geografinis sergamumo pasiskirstymas Europoje. Granulomatozė su poliangitu yra dažnesnė šiaurinėje Europoje lyginant su pietinėmis Europos šalimis [2]. Liga dažniausiai pasireiškia vyresniems žmonėms. Suomijoje ir Norvegijoje atlikti tyrimai parodė, kad liga dažniausiai prasideda pacientams, kurių amžius yra nuo 65 iki 74 metų. Dauguma atliktų studijų rodo, kad liga šiek tiek labiau paplitusi tarp vyrų negu moterų [3].

Patofiziologija

GPA imunopatogeneze yra sudėtingas procesas, susijęs su antikūnų prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA) susidarymu, bei dar žinomas kaip ANCA asocijuotas vaskulitas (AAV). Apie 80% GPA sergančių pacientų ANCA susidaro prieš proteinazę-3 (PR3), 10% pacientų ANCA susidaro prieš mieloperoksidazę (MPO) [19].

PR3 yra pagrindinis GPA autoantigenas, kuris yra kaupiamas azurofilinėse neutrofilų granulėse. In vitro tyrimai rodo, jog TNF α gali reguliuoti endotelio adhezijos molekules ir PR3-ANCA aktyvuoti neutrofilai sugeba prisitvirtinti prie aktyvuoto endotelio bei veikti citotoksiškai endotelio ląstelių atžvilgiu [24].

Neutrofilai atlieka svarbų vaidmenį ANCA vaskulitų patofiziologijoje. Veikiant integrinams, įvyksta neutrofilų aktyvacija ir jie prisitvirtina prie endotelio. Neutrofilai degranuliuoja – išsiskiria fermentai ir baltymai, kurie turi antibakterinį poveikį, taip pat, siekiant sunaikinti galimus patogenus, aktyvinama NADPH oksidazė. Neutrofilai išskiria granulių proteazes, kurios pažeidžia kraujagyslių endotelį. Svarbu tai, kad neutrofiluose esančios bakteriocidinės molekulės, skirtos sunaikinti patogenus, nekontroliuojamos aktyvacijos metu taip pat gali sunaikinti ir šeimininko audinius. Ši žalingą neutrofilų vaidmenį įrodo aktyvuotų neutrofilų aptikimas perivaskuliniuose infiltratuose aplink arterijas, arterioles ir kapiliarus, dažniausiai inkstų glomerulų ir plaučių [25]. Dėl kraujagyslių endotelio pažeidimo

išsiskyrę serumo baltymai ir krešėjimo faktoriai sukelia fibrinoidinę nekrozę [26].

T ląstelės atlieka pagrindinį vaidmenį formuojantis granulomai. Granuloma yra organizuota uždegiminių ląstelių – makrofagų, epitelioidinių ir gigantiškų ląstelių sankaupa, apsupta T limfocitų ir kartais eozinofilų, B limfocitų ir plazmos ląstelių. Granuloma formuojasi aplink patogeną, siekiant sustabdyti jo plitimą į gretimus audinius. Reaguodamos į antigeną, dendritinės ląstelės stimuliuoja T ląsteles, gaminasi interleukinas-12 (IL-12) arba interleukinas-4 (IL-4). IL-12 ir IL-4 yra pagrindiniai citokinai, atsakingi už T ląstelių imuninio atsako sužadimą. Aktyvuotos Th1 ląstelės migruoja į uždegimines sritis, gamina IL-2, TNF α ir IFN γ . Sąveika su makrofagais skatina jų brendimą, audinio destrukciją bei granulomos formavimąsi [24].

Klasifikacija

1990 metais Amerikos Reumatologijos Koledžo sudaryti GPA klasifikacijos kriterijai yra naudojami ir dabar. Jie naudingi atskirti ir klasifikuoti GPA kaip atskirą ligą nuo kitų sisteminių vaskulitų, tačiau jais naudojantis negalima atskirti GPA nuo mikroskopinio poliangiito (MPA) ir ligų, imituojančių vaskulitą. [22]

1 lentelė. ARK GPA klasifikacijos kriterijai. [22]

1.	Nosies arba burnos uždegimas	Skausmingos/neskausmingos burnos gleivinės opos arba pūlingos/kraujingos išskyros iš nosies
2.	Nenormalūs krūtinės rentgenologinis tyrimas	Plaučių mazgeliai, fiksuoti infiltratai plaučiuose arba ertmės plaučiuose
3.	Nenormalus šlapimo tyrimas	Mikroskopinė hematurija su/be raudonųjų kraujo kūnelių cilindrais
4.	Granulomatozinis uždegimas	Arterijos arba perivaskulinės vietos biopsijoje stebimas granulomatozinis uždegimas

Esant 2 ir daugiau iš šių kriterijų – diagnostinis jautrumas 88 proc., specifiskumas 92 proc.

Europos Vaskulitų Tyrimų Grupė rekomenduoja su ANCA susijusius vaskulitus pagal sunkumo laipsnį skirstyti į 5 kategorijas:

- 1) Lokalizuotas – viršutinių ir/ar apatinių kvėpavimo takų liga be kitų organų patologijos ir jų simptomų;
- 2) Ankstyva sisteminė – bet kuri organui nepavojinga ir gyvybei nepavojinga liga: Anksčiau naudotas terminas generalizuota gali būti išskirstytas į kelias dalis:
 - a. Generalizuota – inkstus ar kitą organą stipriai paveikianti liga, kai serumo kreatininas <5,6 mg/dl

- b. Sunki – inkstų ar kitų gyvybiškai svarbių organų nepakankamumas, serumo kreatininas viršija 5,6 mg/dl
- c. Refraktorinė – progresuojanti liga, neatsakanti į gydymą gliukokortikoidais ir ir ciklofosfamidų [27].

Simptomai ir komplikacijos

Granulomatozė su polianguitu gali pasireikšti labai įvairiais simptomais [4]. Dažniausiai ši liga pažeidžia viršutinius ir apatinius kvėpavimo takus bei inkstus [5].

Dažniausi sisteminiai simptomai, pasireiškiantys sergantiesiems GPA, yra karščiavimas, svorio kritimas, nuovargis [2]. Sisteminiai simptomai yra dažni (pasireiškia apie 50% pacientų), tačiau nėra specifiniai [1]. Pacientus taip pat gali varginti raumenų, sąnarių skausmai, asimetrinis poliartritas [2].

Sergantiesiems gali atsirasti ir odos pakitimų. Dažniausi simptomai yra purpura arba petechijos, mazgeliai, opos odoje, livedo reticularis (rausvai violetinis tinkliškas odos spalvos pakitimas), makulopapulinis bėrimas. 2020 paskelbto tyrimo metu nustatyta, kad odos pažeidimai ligos metu atsirado 34% sergančiųjų. Buvo pastebėta, kad pacientams su odos pakitimais buvo didesnė tikimybė atsirasti plaučių, inkstų, neurologiniams, raumenų-kaulų ir virškinimo sistemos pažeidimams [4,9].

Vieni iš dažniausiai pažeidžiamų organų sergant GPA yra inkstai. Jie būna pažeidžiami apie 70% sergančiųjų. Inkstų pažeidimas pasireiškia greitai progresuojančiu glomerulonefritu (sumažėja glomerulų filtracijos greitis, atsiranda hematurija, proteinurija, gali padidėti arterinis kraujo spaudimas). Negydomas nekrotizuojantis glomerulonefritas per keletą savaičių arba mėnesių gali sukelti galutinės stadijos inkstų funkcijos nepakankamumą. Galimi ir kiti urogenitalinės sistemos pažeidimai, tačiau jie daug retesni. Pacientams gali atsirasti prostatitas, orchitas, epididimitas, inksto pseudonavikas, šlapimo takų stenozė, lytinių organų opos [1,7].

Sergantiesiems GPA dažnai pažeidžiami viršutiniai ir apatiniai kvėpavimo takai, dėl to pacientai gali skųstis kosuliu, kraujo atkosėjimu, dusuliu, krūtinės skausmu. Kvėpavimo takų uždegimas gali atsirasti bet kurioje vietoje, todėl gleivinėje atsiranda erozijų, išopėjimų. Jeigu pažeidžiama kremzlė arba atsiranda stenozė gali atsirasti tracheomaliacija, kuri kliniškai gali pasireikšti kosuliu, dispnėja, stridoru, kraujo atkosėjimu, švokštimu. Dėl GPA plaučiuose vystosi granulomatozinis uždegimas, dėl kurio sergančiųjų plaučiuose būna matomi parenchiminiai mazgeliai. Kitas ligai būdingas požymis yra alveolinės hemoragijos, kurios kliniškai pasireiškia nespecifine dispnėja, hipoksemija, anemija. Kraujavimas gali būti įvairaus intensyvumo, kartais jis gali būti nedidelis, tačiau kai kuriems pacientams kraujavimas gali būti masyvus, netgi lemiantis ūmų kvėpavimo nepakankamumą [1,4,10].

Ausų, nosies, gerklės pažeidimo simptomai pasireiškia nuo 70 iki 100% sergančiųjų. Nosies obstrukcija su susilpnėjusia arba dingusia uosle dažnai gali būti pirmasis ligos simptomas. Sergantiems GPA gali atsirasti rinitas, sinusitas, opos, kraujavimas iš nosies, ausų skausmas, otitas, pablogėjusi klausa arba klausos praradimas, hipoglotinė stenozė, dėl uždegimo gali susidaryti nosies plutos. Gali būti pažeidžiama nosies

pertvara, gomurys arba ausis, dėl ko gali atsirasti deformacijos arba net perforacijos. Burnos pažeidimai GPA atveju nėra dažni, gali atsirasti opų ant liežuvio, skruostų gleivinės ir gomurio, dantų hiperplazija [11,12].

Akių simptomai yra gana dažni (14-60%), dažniausiai pasitaiko nekrotizuojantis mazginis episkleritas. Kiti ligai būdingi akių pažeidimai: uveitas, konjunktyvitas, skleritas, ragenos opos, tinklainės vaskulitas, granulomatozinis akiduobės pseudonavikas bei ašarų liaukų uždegimas. [4,15]

Širdies pažeidimai arba perikarditas lyginant su nosies, plaučių ir inkstų pažeidimais yra reti (6%). Ligos metu galimas širdies vožtuvų pažeidimas, dažniausiai pažeidžiami aortos ir mitralinis vožtuvai, gali atsirasti stenozė arba nesandarumas, dažnai dėl šių priežasčių yra reikalingas operacinis gydymas. Kiti galimi pažeidimai esant GPA yra miokarditas, kardiomiopatija, vainikinių arterijų arteritas, išeminė širdies liga, širdies laidumo sutrikimai. Kliniškai širdies pažeidimai gali ir nepasireikšti, kartais gali sukelti krūtinės skausmus, sinkopes, širdies ritmo sutrikimus, dusulį, o kartais gali lemti ir galutinės stadijos širdies nepakankamumą [4,8,13].

GPA būdingi nervų sistemos pažeidimai yra mononeuritas, polineuropatija, galvinių nervų pažeidimai, pachimeningitas, nugaros smegenų pažeidimai. Pacientai gali skųstis galvos skausmu, gali pasireikšti traukulių priepuoliai [15].

Sergantiesiems gali atsirasti virškinimo sistemos sutrikimų: kraujavimas iš virškinimo trakto, žarnyno perforacija, mezenterinių kraujagyslių išemija [5,6,15].

Diagnostika

Diagnostikos kriterijai šiai ligai dar nėra sukurti, todėl diagnozė apima įvairių sisteminių ligų, susijusių su vaskulitais, kliniškai apraiškas: teigiami ANCA serologiniai tyrimai ir nekrotizuojantis vaskulitas, nekrotizuojantis glomerulonefritas ar granulomatozinis uždegimas matomas biopsijos histologiniame tyrime, kuriam audinys buvo paimtas iš pažeisto organo, pvz.: oda, plaučiai, inkstai. [15]

Ligos sunkumą galima nustatyti pagal Birminghamo Vaskulito Aktyvumo Balus (BVAS), pagal kuriuos GPA galima skirstyti į lengvą, vidutinę, sunkų ir gyvybei pavojingą pagal paveikto organo pažeidimo dydį [28].

Greitas ir kokybiškas ligos diagnozavimas yra svarbus ligos prognozės veiksnys, kadangi pradėjus gydymą ir ligai perėjus į remisiją yra ženkliai sumažinamas ligos mirtinumumas ir sergamumas.

Teigiamas ANCA serologinis tyrimas nėra svarbiausias tyrimas GPA nustatyme, jeigu klinikiniai ir histologiniai tyrimai atitinka GPA ligos išraiškas. Tuomet svarbiausia atskirti GPA nuo kitų sisteminių vaskulitų ir 2 lentelė. Svarbiausi tyrimai diagnozuojant GPA [22]

ligų, imituojančių vaskulitą. Lygiai taip pat teigiamas ANCA tyrimas neturėtų būti interpretuojamas neteisingai, jeigu žmogui nepasireiškia kiti GPA simptomai, simptomai susiję su vaskulitu arba galimai paveikto organo histologinis tyrimas yra normalus. [15].

Tyrimas	Jo reikšmė ir galimos ligos
1. Kraujo tyrimai:	
• BKT	Anemija, leukocitozė, eozinofilija (eGPA)
• Šlapalas, elektrolitai, kreatininas	Ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas, galutinės stadijos inkstų nepakankamumas
• Kepenų funkcijos tyrimai	Hipoalbuminemija, hepatitas
• Kaulų tyrimai + AKF tyrimas	Sarkoidozė
• ENG/CRB tyrimas	Jų padidėjimas esant aktyviam vaskulitui
• Imunologiniai tyrimai	<ul style="list-style-type: none"> ○ ANCA-IF ir ELISA c-ANCA arba pANCA PR3 MPO titrai esant su ANCA susijusiems vaskulitams ○ ANA+/- ENA (SRV arba kitos automatinės ligos susijusios su vaskulitais) <ul style="list-style-type: none"> ○ RhF (Reumatoidinis vaskulitas) ○ Anti-GBM (Goodpasture ligos plaučių-inkstų hemoragija) ○ Krioglobulinai (krioglobulinemija) ○ Imunoglobulinai (Hipergamaglobulinemija)
2. Infekcijos tyrimai:	
• Kraujo pasėlis	Sepsis (imituojantis vaskulitą)
• Seilių pasėlis	Tuberkuliozė, bakterinė infekcija (imituojantis vaskulitą)
• Virusų serologiniai tyrimai	Su ŽIV, HBV, HCV susiję vaskulitai
• Šlapimo analizė	
• Bendras šlapimo tyrimas	Hematurija, proteinurija (inkstų vaskulitas), leukocitai ir nitritai (infekcijos)
• Šlapimo citologija	Eritrocitų cilindrai, mikroskopinė hematurija (inkstų vaskulitas)
• Šlapimo baltymo tyrimas	Proteinurija (inkstų vaskulitas arba nefritinis sindromas)
Radiologiniai tyrimai	
• Krūtinės rentgenografija	Plaučių mazgeliai, limfadenopatija, plaučių infiltratai, plaučių ertmės, plautinė hemoragija, konsolidacija, skystis pleuros ertmėje
• Krūtinės kompiuterinė tomografija	Atelektazė, konsolidacija, masės plaučiuose, gerklų stenozė, tracheobronchinė stenozė, bronhektazės, pleuros sustorėjimas, skystis pleuros ertmėje ir padidėję limfmazgiai
• Daugiasluoksnė KT	Netolygus ar išsiskleidęs matinio stiklo vaizdas plaučiuose, alveolinė hemoragija
• Prienosinių ančių KT	Prienosinių ančių neskaidrumas, gleivinės sustorėjimas ir kaulo destrukcija
• Galvos smegenų ir akiduobių MRT	Granulomatozinis pažeidimas, pachimeningitas, akies nervo kompresija, galvos smegenų vaskulitas
3. Plaučių funkcijos tyrimai	Spirometrija (restrikcija/obstrukcija), plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui pernešti (plaučių hemoragija)
4. Bronchoskopija	Transbronchinė biopsija arba bronchų lavažas
5. EMG/NCS	Periferinė sensomotorinė neuropatija, miozitas
6. Biopsija	
• Odos	Leukocitoklastinis vaskulitas, odos vaskulitas
• Plaučių	Plaučių vaskulitas, granulomatoziniai ir negranulomatoziniai pažeidimai, kvėpavimo takų audinių vaskulitas
• Inkstų	Segmentinis, nekrotizuojantis, psmėnulinis, pauci – imuninis glomerulonefritas

• Periferinių nervų	Sensomotorinė polineuropatija, multikompleksinis mononeuritas
• Raumenų	Miozitas (imituojantis vaskulitą)

BTK – bedras kraujo tyrimas , eGPA- eozinofilinė granulomatozė su poliangitu (Churg–Strauss liga) , ENG – eritrocitų nusėdimo greitis , CRB – C-reaktyvinis baltymas , ANCA-IF - imunofluorescenciniai antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus , ELISA - Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay , c-ANCA – citoplazminiai antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus , ANA – antibranduoliniai antikūnai , ENA - antikūnai prieš ekstrahuojamus branduolio antigenus , SRV – sisteminė raudonoji vilkligė , RhF – reumatoidinis faktorius , Anti-GBM – antikūnai prieš glomerulų bazinę membraną , ŽIV – žmogaus imunodeficitą virusas , HBV – hepatito B virusas , HCV – hepatito C virusas , KT – kompiuterinė tomografija , MRT – magnetinio rezonanso tyrimas , EMG - elektromiografija , NCS - nerve conduction studies .

Gydymas

Granulomatozė su poliangitu yra pavojinga patologija, kuri negydoma dažniausiai baigiasi mirtimi. Taikant standartizuotus terapinius metodus, atsirandant naujoms biologinėms terapijoms, 90% pacientų pasiekia remisiją, o 10 metų išgyvenamumas siekia apie 80% [1]. Norint skirti patį tinkamiausią gydymą, svarbu atsižvelgti į jo veiksmingumą, šalutinius poveikius, paciento rizikos veiksnius. Tikslingai paskirtas gydymas leidžia greičiau pasiekti bei išlaikyti ligą remisijoje [29]. GPA gydymui reikalinga remisijos indukcijos fazė bei palaikomoji remisijos terapija [30]. Gydymas yra pagrįstas gliukokortikoidų bei imunosupresantų terapijos deriniu. 1983m. A.S. Fauci tyrimai įrodė gydymo efektyvumą naudojant gliukokortikoidų ir ciklofosfamido derinį – tai tapo granulomatozės su poliangitu gydymo standartu. 1989m. W.L. Gross pasiūlė jauniems pacientams palaikomojoje gydymo fazėje, vietoje ciklofosfamido skirti azatiopriną [15]. Kiti imunosupresantai, kurie yra naudojami monoterapijai ar kartu su gliukokortikoidais, yra metotreksatas, leflunomidai, mikofenolato mofetilis, ciklosporinas, kolchicinas, etarnezeptas, infliksimabas, adalimumabas, rituksimabas [30].

Indukcija – remisijos pasiekimas

Indukcijai skiriamas prednizolonas 1mg/kg/d. Kartais prieš tai gali būti skiriama vienas ar daugiau metilprednizolono boliusų (15 mg/kg/d). Po pradinio 3 savaičių kurso dozė palaipsniui yra mažinama. Pagrindiniai gydymo kortikosteroidais dozės yra apie 20mg per dieną 3 mėnesius, 10mg per dieną 6 mėnesius ir 5mg per dieną po vienerių metų. Indukcijos trukmė yra 18-24 mėnesiai [31]. Kartu su prednizolonu dažniausiai yra skiriamas ciklofosfamidas 2-3mg/kg per os [27]. Tačiau daliai pacientų nepavyksta pasiekti remisijos skiriant ciklofosfamido ir gliukokortikoidų terapiją, kiti gydymo metu patiria recidyvus. Taip pat šis derinys gali sukelti ilgalaikį toksiškumą [32].

Esant gyvybei nepavojingoms GPA formoms, metotreksatas gali būti skiriamas kaip alternatyva ciklofosfamidui [33].

Per pastarąjį dešimtmetį įrodyta, jog rituksimabas, monokloninis antikūnas nukreiptas prieš B ląsteles, yra

toks pat efektyvus (ir galbūt efektyvesnis) kaip ir ciklofosfamidas [34]. Rituksimabas yra veiksmingas esant generalizuotai aktyviai ir sunkiai ar gyvybei pavojingai GPA formai (pvz., kraujavimas iš alveolių, širdies ar CNS pažeidimas, žaibiškas inkstų nepakankamumas) [35].

Palaikomoji terapija

Palaikomoji terapija tęsiama 18-24 mėnesius po remisijos pasiekimo. Skiriamas geriamųjų kortikosteroidų ir azatioprino (2mg/kg/d per os) ar metotreksato (20-25mg/sav.) derinys [36].

Atliktuose tyrimuose nebuvo stebėta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp azatioprino ar metotreksato vartojimo saugumo bei efektyvumo. Tačiau svarbu prisiminti, kad metotreksatas neturėtų būti skiriamas pacientams, kurių kreatinino kiekis kraujyje yra didesnis nei 150µmol/l [37].

2014 metais publikuotame MAINRITSAN tyrime buvo lyginamas rituksimabo bei azatioprino skyrimas GPA, mikroskopinio poliangito ir ANCA asocijuoto vaskulito palaikomosios terapijos gydyme. Šio tyrimo rezultatai parodė, jog GPA remisijos palaikyme rituksimabas buvo pranašesnis už azatiopriną. 500mg rituksimabo infuzijos, skiriamos kas 6 mėnesius iki 18 mėnesio po remisijos pasiekimo, nebuvo susijusios su dažnesniais nepageidaujamais reiškiniais. Rituksimabo vartojimas palaikomojoje terapijoje turėjo akivaizdų klinikinį pranašumą [38].

Leflunomidai ar mikofenolato mofetilis nėra skiriami pirmos eilės GPA gydymui. Palaikomojoje terapijoje mikofenolato mofetilio poveikis yra mažiau efektyvus nei azatioprinas [31].

Kiti gydymo metodai

Imunoglobulinai

Intraveniniai imunoglobulinai dažniausiai yra skiriami pacientams su dažniais GPA recidyvais, įrodytu imunoglobulino skyrimo veiksmingumu bei ANCA titro sumažėjimu. Šis gydymas gali būti naudingas tam tikriems pacientams, kurie turi aktyvią GPA formą ir sunkią imunosupresiją. Imunoglobulinai yra skiriami į veną. Dozė – 2g/kg per mėnesį, ji yra išskirstoma per 4

dienas, ypač pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu [31].

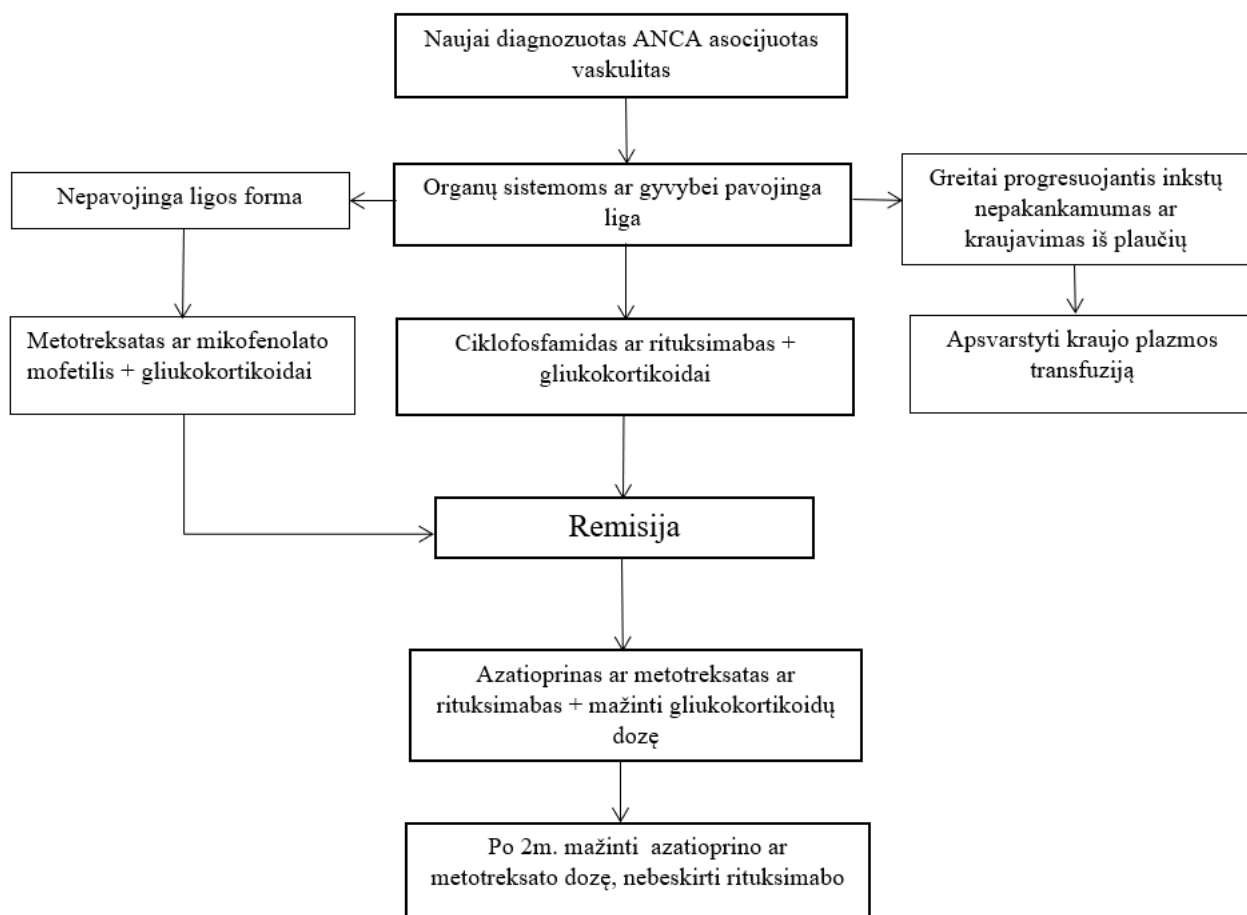
Kotrimoksazolis
(sulfametoksazolas/trimetoprimas)

Gydymas kotrimoksazoliu skiriamas GPA recidyvo ir Pneumocystis jirovecii infekcijos prevencijai [1]. Taip pat kotrimoksazolis gali būti veiksmingas mažinant infekcijų dažnį pacientams, kurie vartoja rituksimabą. Skiriama 400mg sulfametoksazolo ir 80mg trimetoprino per dieną [31].

Kraujo plazmos transfuzija

Kraujo plazmos transfuzijos yra taikomos pacientams sergantiems ANCA asocijuotu vaskulitu su greitai progresuojančiu inkstų nepakankamumu. Randomizuoto kontrolinio tyrimo metu buvo stebimas efektyvesnis kraujo plazmos transfuzijų poveikis, lyginant su metilprednizolonu, pacientams, kurių serumo kreatininas >500μmol/l [39]. Difuzinis alveolinis kraujavimas dažniausiai yra gydomas gliukokortikoidų ir ciklofosfamido arba rituksimabo deriniu, kartais taikant kraujo plazmos transfuzijas jeigu kraujavimas yra masyvus ar nėra pagerėjimo skiriant medikamentinį gydymą [31].

3 lentelė. ANCA asocijuoto vaskulito gydymo algoritmas [40]



Prognozė

Ankstyva diagnostika ir anksti pradėtas gydymas padeda išvengti ilgalaikių komplikacijų. Taikant gydymą remisiją pasiekia 90% pacientų [15]. Sergančiųjų granulomatoze su poliangu 1 metų išgyvenamumas yra 89%, 5 metų išgyvenamumas 89%, 10 metų išgyvenamumas 61% [14]. Ligos pasikartojimas per 5 metus būna apie 50% pacientų [1]. Yra įvairių veiksnių, lemiančių ligos prognozę. Inkstų pažeidimas yra susijęs su blogesne prognoze pacientų išgyvenamumo ir pačių inkstų funkcijos atžvilgiu. Net 60% pacientų dėl inkstų funkcijos nepakankamumo prireikia dializės. Negydomas nekrotizuojantis glomerulonefritas gali sukelti galutinės stadijos inkstų funkcijos nepakankamumą, tačiau net ir taikant gydymą nemažai daliai pacientų reikia nuolatinės pakaitinės inkstų terapijos [7]. Plaučių pažeidimas taip pat yra susijęs su padidėjusiu mirtingumu [10]. Italijoje atlikto tyrimo metu pastebėta, kad pacientams su ausų, nosies arba gerklės pažeidimu ligos eiga dažniausiai būna lengvesnė, inkstai rečiau būna pažeidžiami, todėl tikėtina, kad mirtingumo rodiklis yra mažesnis. Ligos pasikartojimo dažnis buvo reikšmingai didesnis jaunesniems pacientams, ilgesnė remisija buvo pacientams be arba su nedideliu inkstų pažeidimu [11]. Pagrindinės mirties priežastys pirmais metais po ligos diagnozavimo yra infekcija ir inkstų nepakankamumas. 5 metų laikotarpiu po diagnozės nustatymo infekcijos lieka pagrindine mirties priežastimi sergantiesiems GPA [1]. Pastebėta, kad per paskutinius 20 metų sergančiųjų išgyvenamumas didėja, tačiau mirtingumas vis tiek yra didesnis lyginant su sveika populiacija [17].

Literatūros šaltiniai

1. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(11):1121-1125.
2. Scott D, Watts R. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2013;17(5):607-610.
3. Mohammad A. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2020;59(3):42-50.
4. Salvador F. ANCA associated vasculitis. *European Journal of Internal Medicine*. 2020;74:18-28.
5. Desai K, Jose M, Ogbenor O. Abdominal Pain, an Atypical Presenting Symptom of Granulomatosis with Polyangiitis. *Cureus*. 2020;
6. Eriksson P, Segelmark M, Hallböök O. Frequency, Diagnosis, Treatment, and Outcome of Gastrointestinal Disease in Granulomatosis with Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis. *The Journal of Rheumatology*. 2018;45(4):529-537.
7. Sinico R, Di Toma L, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(4):477-482.
8. Al-Habbaa A, Rawla P, Morra M, Abotaha A, Sakr E, Abdo Shehata M et al. Valvular involvement in granulomatosis with polyangiitis: Case report and systematic review of literature. *Echocardiography*. 2018;35(9):1456-1463.
9. Micheletti R, Chiesa Fuxench Z, Craven A, Watts R, Luqmani R, Merkel P. Cutaneous Manifestations of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(10):1741-1747.
10. Sacoto G, Boukhlal S, Specks U, Flores-Suárez L, Cornec D. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. *La Presse Médicale*. 2020;49(3):104039.
11. Felicetti M, Cazzador D, Padoan R, Pendolino A, Faccioli C, Nardello E et al. Ear, nose and throat involvement in granulomatosis with polyangiitis: how it presents and how it determines disease severity and long-term outcomes. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(4):1075-1083.
12. Trimarchi M, Sinico R, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni P. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(4):501-505.
13. McGeoch L, Carette S, Cuthbertson D, Hoffman G, Khalidi N, Koenig C et al. Cardiac Involvement in Granulomatosis with Polyangiitis. *The Journal of Rheumatology*. 2015;42(7):1209-1212.
14. Krintel S, Baslund B, Obel N, Faurschou M. Influence of low socioeconomic status on mortality in granulomatosis with polyangiitis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2020;49(3):221-224.
15. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri G, Gallo A, De Virgilio A et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2015;29(2):151-159.

16. Watts R, Mahr A, Mohammad A, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez L. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(suppl_1):i14-i22
17. Wallace Z, Lu N, Unizony S, Stone J, Choi H. Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: A general population-based study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016;45(4):483-489
18. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12–7.
19. Cartin-Ceba R, Peikert T, Specks U. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14(6):481-93.
20. Gao Y, Zhao MH. Review article: drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol (Carlton)* 2009;14(1):33-41.
21. Clayton AR and Savage CO (2000) What you should know about PR3- ANCA: Evidence for the role of T cells in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Arthritis Research* 2: 260–262.
22. Pamela M.K. Lutalo, David P. D'Cruz. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis), *Journal of Autoimmunity* 2014; 48(49): 94-98. ISSN 0896-8411.
23. Bogna Grygiel-Górniak, Nattakarn Limphaibool, Katarzyna Perkowska & Mariusz Puszczewicz (2018) Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features, *Postgraduate Medicine*, 130:7, 581-596.
24. Schilder A. Wegener's Granulomatosis vasculitis and granuloma. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(7):483-487
25. Witko-Sarsat V, Thieblemont N. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A proteinase-3 driven disease?. *Joint Bone Spine*. 2018;85(2):185-189
26. Al-Hussain T, Hussein MH, Conca W, Al Mana H, Akhtar M. Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis. *Adv Anat Pathol*. 2017 Jul;24(4):226-234
27. Almouhavis A.H., Leao C.J., Fedele S., et al. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 507–516
28. Mahr AD, Neogi T, Lavalley MP, Davis JC, Hoffman GS, McCune WJ, et al. Assessment of the item selection and weighting in the Birmingham vasculitis activity score for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2008;59(6):884-91.
29. Lutalo P, D'Cruz D. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *Journal of Autoimmunity*. 2014;48-49:94-98.
30. Filocamo G, Torreggiani S, Agostoni C, Esposito S. Lung involvement in childhood onset granulomatosis with polyangiitis. *Pediatric Rheumatology*. 2017;15(1)
31. Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Joint Bone Spine*. 2020;.
32. Geetha D, Kallenberg C, Stone J, Salama A, Appel G, Duna G et al. Current therapy of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: the role of rituximab. *Journal of Nephrology*. 2014;28(1):17-27.
33. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1836–40.
34. Derhovanessian A, Tazelaar H, Belperio J, Lynch J. Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's Granulomatosis): Evolving Concepts in Treatment. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;39(04):434-458.
35. Quan M, Frankel S, Maleki-Fischbach M, Tan L. A rare case report of polyangiitis overlap syndrome: granulomatosis with polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(1).
36. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Ruyard M, Ducroix J-P, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359:2790–803.
37. Garner S, Khalidi N. Updates in the treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: At a crossroad. *La Presse Médicale*. 2020;49(3):104038.

38. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(19):1771-1780.

39. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen R, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180–8.

40. Erratum: Eular/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(8):1480-1480.